

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Remodulin 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 10 mg treprostinil som treprostinilnatrium.

Hvert 20 ml hetteglass med oppløsning inneholder 200 mg treprostinil (natriumsalt dannet *in situ* under tilvirkning av det ferdige produkt).

Hjelpestoffer:

Natrium: 74,85 mg per 20 ml hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning (til subkutan eller intravenøs administrasjon).

Klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av idiopatisk eller arvelig pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) for å forbedre treningskapasitet og symptomer på sykdommen hos pasienter klassifisert etter New York Heart Association (NYHA) funksjonsklasse III.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Remodulin gis via kontinuerlig subkutan eller intravenøs infusjon. På grunn av risikoene forbundet med kronisk innsatte sentralvenøse katetre, inkludert alvorlige blodbaneinfeksjoner, er subkutan infusjon (ufortynnet) den foretrukne administrasjonsmåten. Kontinuerlig intravenøs infusjon skal forbeholdes pasienter som er stabilisert med treprostinil subkutan infusjon og som blir intolerante for den subkutane administrasjonen, og der disse risikoene anses som akseptable.

Behandlingen bør bare initieres og overvåkes av klinikere med erfaring fra behandling av pulmonal hypertensjon.

Voksne:

Initiering av behandling for pasienter som ikke tidligere er behandlet med prostasykliner

Behandling skal bare initieres under nøye medisinsk overvåkning og under medisinske forhold der det er mulig å gi intensivbehandling.

Anbefalt initial infusjonshastighet er 1,25 ng/kg/min. Hvis denne dosen tolereres dårlig, skal infusjonshastigheten reduseres til 0,625 ng/kg/min.

Dosejustering

Infusjonshastigheten skal økes under medisinsk overvåkning trinnvis med 1,25 ng/kg/min per uke i de første fire ukene av behandlingen, og deretter med 2,5 ng/kg/min per uke.

Dosen skal justeres på individuelt grunnlag og under medisinsk overvåkning for å oppnå en vedlikeholdsdose som tolereres av pasienten og forbedrer symptomene.

I de sentrale 12-ukers utprøvingene ble effekten kun opprettholdt hvis dosen ble økt i gjennomsnitt 3–4 ganger per måned. Målet med kontinuerlig dosejusteringer er å etablere en dose der PAH-symptomene forbedres samtidig som de unødvendige farmakologiske effektene av Remodulin minimaliseres.

Generelt avhenger bivirkninger, som rødming, hodepine, hypotensjon, kvalme, oppkast og diaré, av dose treprostini administrert. De kan forsvinne etter hvert som behandlingen fortsettes, men hvis de vedvarer eller ikke tolereres av pasienten, kan infusjonshastigheten nedsettes for å redusere bivirkningenes styrke.

I oppfølgingsfaser i kliniske utprøvinger var gjennomsnittsdosene som ble nådd etter 12 måneder, 26 ng/kg/min. Etter 24 måneder var de 36 ng/kg/min, og etter 48 måneder var de 42 ng/kg/min.

For overvektige pasienter (vekt ≥ 30 % mer enn ideell kroppsvekt) skal den initiale dosen og påfølgende dosejusteringer baseres på kroppsvekt innenfor normalnivå.

Brå seponering eller brå markerte reduksjoner i dosen av Remodulin kan føre til tilbakefall i pulmonær arteriell hypertensjon. Det anbefales derfor at avbrudd i Remodulinbehandling unngås og at infusjonen startes på nytt så snart det er mulig etter en brå utilsiktet dosereduksjon eller avbrudd. Den optimale strategien for gjenintroduksjon av Remodulin-infusjon må avgjøres av medisinsk kvalifisert personale for det enkelte tilfellet. I de fleste situasjonene, etter avbrudd på noen få timer, kan Remodulin-infusjon startes på nytt med samme dose. Avbrudd over lengre perioder kan kreve at dosen med Remodulin titreres på nytt.

Eldre

Kliniske studier med Remodulin omfattet ikke et tilstrekkelig antall pasienter på 65 år og over til å kunne påvise om de responderer annerledes enn yngre pasienter. I en farmakokinetisk (PK) populasjonsanalyse, ble plasmaclearance av treprostini redusert med 20 %. Generelt bør dosesелеktering for eldre pasienter foretas med forsiktighet, og ta hensyn til økt hyppighet av nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon, og av samtidig sykdommer eller annen legemiddelbehandling.

Barn og ungdom

Det foreligger få data for pasienter under 18 år. Tilgjengelige kliniske studier har ikke etablert om effekten og sikkerheten ved anbefalt dosering for voksne kan overføres til barn og ungdom.

Risikopopulasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Plasmaeksposeringen for treprostini (området under plasmakonsentrasjons-tidskurven; AUC) øker med 260 % til 510 % ved mild til moderat nedsatt leverfunksjon, henholdsvis Child-Pugh-klasse A og B. Plasmaclearance av treprostini ble redusert med opptil 80 % hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet anbefales derfor ved behandling av pasienter med nedsatt leverfunksjon. Dette skyldes risikoen for økt systemisk eksponering, som kan redusere tolerabiliteten og føre til en økning i doseavhengige bivirkninger.

Den initiale dosen med Remodulin bør reduseres til 0,625 ng/kg/min, og trinnvise doseøkninger må foretas med forsiktighet.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering kreves for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Treprostini fjernes ikke ved dialyse [se Farmakokinetiske egenskaper (5.2)].

Overgang til intravenøs behandling med epoprostenol

Når overgang til intravenøs behandling med epoprostenol er nødvendig, skal overgangen skje under nøye medisinsk overvåkning. Som en veiledning kan følgende anbefalte overgangsregime være nyttig: Treprostinil infusjonene skal først reduseres gradvis med 2,5 ng/kg/min. Etter minst 1 time med den nye treprostinildosen, kan behandling med epoprostenol initieres med en maksimal dose på 2 ng/kg/min. Treprostinildosen reduseres deretter i etterfølgende intervaller på minst 2 timer, samtidig som epoprostenol dosen økes gradvis etter at den initiale dosen er opprettholdt i minst 1 time.

Administrasjonsmåte:

Administrasjon via kontinuerlig subkutan infusjon

Remodulin gis ved kontinuerlig subkutan infusjon via et subkutant kateter og en bærbar infusjonspumpe.

For å unngå potensielle avbrudd i legemiddeltilførselen må pasienten ha tilgang til en reserveinfusjonspumpe og subkutane infusjonssett i tilfelle utstyret skulle slutte å fungere tilfredsstillende.

Den bærbare infusjonspumpen som brukes til å tilføre ufortynnet Remodulin subkutant, skal være:

- 1) liten og lett
- 2) i stand til å justere infusjonshastighetene i trinn på cirka 0,002 ml/t
- 3) utstyrt med alarmfunksjon ved okklusjon, svakt batteri, programmeringsfeil og motorfeil
- 4) nøyaktig til innenfor +/- 6 % av den programmerte tilførselshastigheten
- 5) drevet med positivt trykk (kontinuerlig eller pulserende)

Beholderen må være laget av polyvinylklorid, polypropylen eller glass.

Pasienten må få grundig opplæring i bruk og programmering av pumpen samt tilkobling og vedlikehold av infusjonssettet.

Hvis infusjonsslangen skylles mens den er koblet til pasienten, kan det føre til en utilsiktet overdose. Infusjonshastigheter ∇ (ml/t) kalkuleres ved hjelp av følgende formel:

$\nabla \text{ (ml/t)} = D \text{ (ng/kg/min)} \times V \text{ (kg)} \times [0,00006/\text{Remodulin-konsentrasjon (mg/ml)}]$

D = forskrevet dose uttrykt i ng/kg/min

V = pasientens kroppsvekt uttrykt i kg

Remodulin fås i konsentrasjoner på 1, 2,5, 5 og 10 mg/ml.

Ved subkutan infusjon administreres Remodulin **uten ytterligere fortynning** ved en kalkulert subkutan infusjonshastighet (ml/t) basert på en pasients dose (ng/kg/min), vekt (kg) og hetteglasstyrken (mg/ml) av Remodulin som brukes. Under bruk kan én beholder (sprøyte) med ufortynnet Remodulin administreres opptil 72 timer ved 37 °C. Den subkutane infusjonshastigheten kalkuleres ved hjelp av følgende formel:

Subkutan infusjonshastig-	=	Dose (ng/kg/min)	x	Vekt (kg)	x	0,00006*

het (ml/t) **Hetteglasstyrken av Remodulin**
(mg/ml)

*Omregningsfaktor på 0,00006 = 60 min/time x 0,000001 mg/ng

Eksempel på kalkulering av **subkutan infusjonshastighet**:

Eksempel 1:

For en person som veier 60 kg, ved den anbefalte initialdosen på 1,25 ng/kg/min og ved bruk av hetteglasstyrken 1 mg/ml Remodulin kalkuleres infusjonshastigheten slik:

$$\text{Subkutan infusjonshastighet (ml/t)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/t}$$

Eksempel 2:

For en person som veier 65 kg, ved en dose på 40 ng/kg/min og ved bruk av hetteglasstyrken 5 mg/ml Remodulin kalkuleres infusjonshastigheten slik:

$$\text{Subkutan infusjonshastighet (ml/t)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/t}$$

Tabell 1 inneholder retningslinjer for **subkutane** infusjonshastigheter for Remodulin 10 mg/ml for pasienter med ulik kroppsvekt tilsvarende doser på opptil 155 ng/kg/min.

Tabell 1

Innstillinger for infusjonshastighet for subkutan pumpe (ml/t) for Remodulin ved en treprostinilkonsentrasjon på 10 mg/ml

Pasientens vekt (kg)															
Dose (ng/kg/min)	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	
50	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030	
55	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033	
60	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036	
65	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039	
70	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042	
75	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045	
80	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	
85	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051	
90	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054	
95	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057	
100	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060	
105	0,022	0,025	0,028	0,032	0,035	0,038	0,041	0,044	0,047	0,050	0,054	0,057	0,060	0,063	
110	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066	
115	0,024	0,028	0,031	0,035	0,038	0,041	0,045	0,048	0,052	0,055	0,059	0,062	0,066	0,069	
120	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072	
125	0,026	0,030	0,034	0,038	0,041	0,045	0,049	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075	
130	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078	
135	0,028	0,032	0,036	0,041	0,045	0,049	0,053	0,057	0,061	0,065	0,069	0,073	0,077	0,081	
140	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084	
145	0,030	0,035	0,039	0,044	0,048	0,052	0,057	0,061	0,065	0,070	0,074	0,078	0,083	0,087	
150	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090	
155	0,033	0,037	0,042	0,047	0,051	0,056	0,060	0,065	0,070	0,074	0,079	0,084	0,088	0,093	

Skyggelagte områder angir høyeste infusjonshastighet for en sprøyte som skiftes hver tredje dag

Administrasjon via kontinuerlig intravenøs infusjon med en ekstern, bærbar pumpe

Remodulin administreres via kontinuerlig intravenøs infusjon via et sentralvenøst kateter med ekstern, bærbar infusjonspumpe. Det kan også administreres midlertidig via en perifer venøs kanyle, helst satt i en stor blodåre. Hvis perifer infusjon brukes lenger enn noen få timer, kan det forbindes med økt risiko for tromboflebitt (se pkt. 4.8).

For å unngå potensielle avbrudd i levering av legemidlet, må pasienten ha tilgang til en reserveinfusjonspumpe og infusjonssett ved eventuell funksjonssvikt i administrasjonsutstyret.

Den eksterne, bærbare infusjonspumpen som brukes for å administrere fortynnet Remodulin intravenøst skal:

- 1) være liten og lett i vekt
- 2) være i stand til å justere infusjonshastigheten i økninger på ca. 0,05 ml/t. Typiske strømningshastigheter skal være mellom 0,4 ml og 2 ml per time
- 3) i stand til å avgi alarmer om okklusjon/ingen levering, lavt batteri, programmeringsfeil og motorsvikt
- 4) i stand til leveringsnøyaktighet på $\pm 6\%$ eller bedre av timedosen
- 5) drevet av positivt trykk. Beholderen bør være laget av polyvinylklorid, polypropylen eller glass.

Remodulin skal fortynnes med enten sterilt vann for injeksjon eller 9 mg/ml (0,9 % w/v) natriumkloridinjeksjon og administreres intravenøst med kontinuerlig infusjon via et kirurgisk innsatt sentralvenøst kateter, eller midlertidig via en perifer venøs kanyle, ved hjelp av infusjonspumpe designet for intravenøs administrering av legemidlet.

Ved bruk av egnet ekstern, bærbar infusjonspumpe og beholder, skal en forhåndsbestemt intravenøs infusjonshastighet først velges for å oppnå ønsket infusjonsperiode. Fortynnet Remodulin skal ikke brukes i mer enn 24 timer (se pkt. 6.3).

Typiske intravenøse infusjonssystembeholdere inneholder 20, 50 eller 100 ml. Etter bestemmelse av den nødvendige intravenøse infusjonshastigheten (ml/t) og pasientens dose (ng/kg/min) og vekt (kg), kan fortynnet intravenøs konsentrasjon av Remodulin (mg/ml) beregnes med følgende formel:

Punkt 1

$$\frac{\text{Fortynnet intravenøs konsentrasjon av Remodulin (mg/ml)}}{\text{Intravenøs infusjonshastighet (ml/t)}} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{Vekt (kg)} \times 0,00006}{\text{Intravenøs infusjonshastighet (ml/t)}}$$

Mengden av Remodulin som trengs for å oppnå nødvendig konsentrasjon av fortynnet intravenøs Remodulin for den gitte beholderstørrelsen kan deretter beregnes med følgende formel :

Punkt 2

$$\begin{array}{l} \text{Punkt 2} \\ \text{Mengde med} \\ \text{Remodulin} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{\begin{array}{l} \text{Fortynnet} \\ \text{konsentrasjon av} \\ \text{Remodulin} \\ \text{(mg/ml)} \\ \text{Styrke på} \\ \text{Remodulin-flaske} \\ \text{(mg/ml)} \end{array}}{\text{Styrke på}} \times \begin{array}{l} \text{Total volum av fortynnet} \\ \text{Remodulin-løsning i} \\ \text{beholderen} \\ \text{(ml)} \end{array}$$

Den beregnede mengden med Remodulin blir så tilsatt beholderen sammen med nok fortynningsvæske (sterilt vann for injeksjon eller 9 mg/ml natriumklorid-injeksjon) for å oppnå ønsket totalvolum i beholderen.

Eksempel beregninger for *intravenøs infusjon* er som følger :

Eksempel 3:

For en person på 60 kg med en dose på 5 ng/kg/min, med en forhåndsbestemt intravenøs infusjonshastighet på 1 ml/t og en 50 ml-beholder, beregnes konsentrasjonen av fortynnet intravenøs Remodulin-løsning på følgende måte:

Punkt 1

$$\begin{array}{l} \text{Konsentrasjon} \\ \text{av fortynnet} \\ \text{intravenøs} \\ \text{Remodulin} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/t}} = 0,018 \text{ mg/ml} \quad (18 \text{ 000 ng/ml})$$

Mengden med Remodulin (med 1 mg/ml flaskestyrke) som trengs for en total konsentrasjon av fortynnet Remodulin på 0,018 mg/ml og et totalt volum på 50 ml vil bli beregnet på følgende måte:

Punkt 2

$$\begin{array}{l} \text{Mengde med} \\ \text{Remodulin} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

Konsentrasjonen av fortynnet intravenøs Remodulin for personen i eksempel 3 ville dermed klargjøres ved å tilsette 0,9 ml av 1 mg/ml Remodulin til en egnet beholder, sammen med tilstrekkelig mengde med fortynningsvæske for å oppnå totalvolum på 50 ml i beholderen. Pumpens strømningshastighet for dette eksempelet vil bli satt til 1 ml/t.

Eksempel 4:

For en person som veier 75 kg ved en dose på 30 ng/kg/min, med forhåndsbestemt intravenøs infusjonshastighet på 2 ml/t og en 100 ml-beholder, beregnes konsentrasjonen av fortynnet intravenøs Remodulin-løsning som følger:

Punkt 1

$$\begin{array}{l} \text{Fortynnet} \\ \text{konsentrasjon av} \\ \text{intravenøs} \\ \text{Remodulin} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/t}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \quad (67,500 \text{ ng/ml})$$

Mengden med Remodulin (med 2,5 mg/ml flaskestyrke) som trengs for en totalkonsentrasjon av fortynnet Remodulin på 0,0675 mg/ml og totalt volum på 100 ml beregnes som følger:

Punkt 2

$$\begin{array}{l} \text{Mengde} \\ \text{Remodulin} \\ \text{(ml)} \end{array} \quad \text{med} \quad = \quad \frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2,7 \text{ ml}$$

Konsentrasjonen av fortynnet intravenøs Remodulin for personen i eksempel 4 vil derfor klargjøres ved å tilsette 2,7 ml av 2,5 mg/ml Remodulin til en egnet beholder, sammen med tilstrekkelig volum av fortynningsvæske for å oppnå et totalt volum på 100 ml i beholderen. Pumpens strømningshastighet for dette eksemplet vil bli satt til 2 ml/t.

Tabell 2 gir veiledning for Remodulin 10 mg/ml for volum (ml) av Remodulin som skal fortynnes i beholdere på 20 ml, 50 ml eller 100 ml (infusjonshastighet på henholdsvis 0,4, 1 eller 2 ml/t) for pasienter med forskjellig kroppsvekt som tilsvarer doser på opptil 100 ng/kg/min.

Tabell 2

Volum (ml) med Remodulin 10 mg/ml som skal fortynnes i kassetter eller sprøyter 20 ml (infusjonshastighet på 0,4 ml/t), 50 ml (infusjonshastighet på 1 ml/t), 100 ml-kassett (infusjonshastighet på 2 ml/t)																
Dose (ng/kg/ min)	Pasientens vekt (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
55	0,413	0,495	0,578	0,660	0,743	0,825	0,908	0,990	1,073	1,155	1,238	1,320	1,403	1,485	1,568	1,650
60	0,450	0,540	0,630	0,720	0,810	0,900	0,990	1,080	1,170	1,260	1,350	1,440	1,530	1,620	1,710	1,800
65	0,488	0,585	0,683	0,780	0,878	0,975	1,073	1,170	1,268	1,365	1,463	1,560	1,658	1,755	1,853	1,950
70	0,525	0,630	0,735	0,840	0,945	1,050	1,155	1,260	1,365	1,470	1,575	1,680	1,785	1,890	1,995	2,100
75	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
80	0,600	0,720	0,840	0,960	1,080	1,200	1,320	1,440	1,560	1,680	1,800	1,920	2,040	2,160	2,280	2,400
85	0,638	0,765	0,893	1,020	1,148	1,275	1,403	1,530	1,658	1,785	1,913	2,040	2,168	2,295	2,423	2,550
90	0,675	0,810	0,945	1,080	1,215	1,350	1,485	1,620	1,755	1,890	2,025	2,160	2,295	2,430	2,565	2,700
95	0,713	0,855	0,998	1,140	1,283	1,425	1,568	1,710	1,853	1,995	2,138	2,280	2,423	2,565	2,708	2,850
100	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	3,000

Opplæring for pasienter som får kontinuerlig intravenøs infusjon med en ekstern, bærbar pumpe

Det kliniske teamet som er ansvarlig for terapien må forsikre seg om at pasienten er fullstendig opplært og kompetent til å bruke den valgte infusjonsinnretningen. En periode med personlig opplæring og tilsyn bør fortsette til pasienten anses som i stand til å bytte infusjoner, endre strømningshastigheter / doser iht til instruksjoner, og være i stand til å håndtere vanlige alarmer. Pasienter må læres opp i riktig aseptisk teknikk ved klargjøring av beholderen med Remodulin-infusjon og fylling av infusjonstilføringsslangene og koblingen. Skriftlig veiledning, enten fra pumpeprodusenten eller spesialtilpassede råd gitt av foreskrivende lege, må gjøres tilgjengelig for pasienten. Dette inkluderer normal, nødvendig administrering av legemidlet, råd om hvordan okklusjoner og andre pumpealarmer skal unngås og detaljer om hvem som skal kontaktes i en nødsituasjon.

Minimere risikoen for kateterrelaterte blodbaneinfeksjoner under bruk av en ekstern, bærbar pumpe

Følgende må vises særlig oppmerksomhet for å bidra til å minimere risikoen for kateterrelaterte blodbaneinfeksjoner i pasienter som mottar Remodulin via intravenøs infusjon under bruk av en

ekstern, bærbar pumpe (se pkt. 4.4). Dette rådet er i samsvar med gjeldende veiledning for best praksis for å unngå kateterrelaterte blodbaneinfeksjoner, og inkluderer:

Generelle prinsipper:

- bruk av et sentralvenøst kateter med krage og tunnel (CVC) med minst to porter,
- innsetting av CVC med sterile barriereteknikker,
- bruk av riktige håndhygiene- og aseptiske teknikker når kateteret settes inn, byttes, repareres eller når kateter innsetting stedet undersøkes og/eller behandles,
- sterilt gasbind (skiftes annenhver dag) eller steril, gjennomsiktig, semipermeabel bandasje (skiftes minst en gang i uken) skal brukes til å dekke kateterinnsettingsstedet,
- bandasjen skal skiftes når den blir fuktig, løsner eller blir skitten eller etter at stedet er undersøkt,
- lokale antibiotiske salver eller kremer skal ikke påføres, da de kan føre til soppinfeksjoner og antimikrobe-resistente bakterier.

Varighet av bruken av fortynnet Remodulin-løsning

- produktet skal ikke brukes lengre enn 24 timer.

Bruk av in-line 0,2-mikronfilter

- et 0,2-mikronfilter må plasseres mellom infusjonsslangen og hoveddelen av kateteret, og byttes hver 24. time samtidig som at infusjonsbeholderen byttes.

To andre anbefalinger som er potensielt viktige for å forebygge vannbårne Gram-negative blodbaneinfeksjoner, gjelder håndtering av hoveddelen av kateteret. Dette inkluderer:

Bruk av splittet septum-lukket hoveddelsystem

- Bruken av et lukket system (helst splittet septum i stedet for en mekanisk ventilinnretning) sikrer at kateterlumen forsegles hver gang infusjonssystemet kobles fra. Dette forhindrer risiko for eksponering til mikrobiell kontaminasjon.
- Den splittet-septum-lukkede innretningen skal byttes ut 1 gang i uken.

Infusjonssystemets luerlås-koblinger

Risikoen for kontaminasjon med vannbårne Gram-negative organismer vil sannsynligvis økes hvis en luerlås-kobling er våt ved utskifting av enten infusjonsslangen eller den lukkede hoveddelen. Derfor:

- bør ikke infusjonssystemet senkes i vann der det er koblet til hoveddelen av kateteret
- bør ikke vann være synlig i luerlås-koblingsgjengene ved utskifting av lukket hoveddel,
- bør infusjonsledningen kun kobles fra den lukkede innretningen én gang hver 24. time på tidspunktet for utskifting.

Administrering ved kontinuerlig intravenøs infusjon med en helt implanterbar pumpe tiltenkt for bruk til intravenøs administrering av Remodulin

Remodulin kan administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon via et sentralt venekateter ved bruk av en kirurgisk plassert, helt innvendig implanterbar infusjonspumpe tiltenkt for bruk til intravenøs administrering av Remodulin, utstyrt med en alarm (som har innebygd varsling for lukking og lavt batteri), og et innvendig 0,22 mikrometer filter for å begrense risikoen for infeksjon i blodbanen. Implanterbare pumper med fast strømningsrate er tilgjengelig med forskjellige alternativer for beholdervolum / modeller, for å muliggjøre infusjon av riktige individuelle doser og unngå situasjoner med overdosering eller underdosering. Levetiden til septum skal være minimum 500 punkturer for påfyllingsporten og 250 punkturer for kateterporten.

Det er svært viktig å konsultere håndboken fra produsenten av pumpen for spesifikke instruksjoner angående klargjøring, implantering, overvåkning og påfyllinger av pumpen.

Basert på de tilgjengelige eksperimentelle dataene for stabilitet, skal det, hvis mulig, fortrinnsvis brukes en konsentrasjon som er høyere enn 0,5 mg/ml for å fylle beholderen til den implanterbare pumpen (se punkt 6.3). Fullstendige detaljer for beregning med hensyn til vekt og pumpens egenskaper, finnes i håndboken fra pumpens produsent.

Kontinuerlig intravenøs infusjon med implanterbar pumpe bør reserveres for utvalgte pasienter som er i stand til å tåle selve prosedyren og allerede har vist at de tolerer treprostinil, som er stabilisert med infusjon av treprostinil og som har blitt intolerant for, ikke er egnet for eller avviser subkutan eller intravenøs ekstern administrering.

Den første dosen med den implanterbare pumpen er den samme som den stabile dosen administrert med eksterne infusjonspumper på tidspunktet for overgangen. Den implanterbare pumpen er ikke utformet for justering av den første dosen.

Infusjonspumpen skal kun implanteres av kvalifiserte leger som har mottatt opplæring i operasjonen og bruken av infusjonssystemet.

Pumpen skal kun etterfylles ved sykehuset av kvalifisert helsepersonale som har mottatt opplæring i operasjonen og bruken av infusjonssystemet ved å følge bruksanvisningen fra produsenten, og som er forberedt på å håndtere komplikasjoner som kan oppstå i tilfelle utilsiktet injeksjon eller lekkasje av treprostinil inn i det subkutane rommet som omgir pumpen.

Den faste strømningsraten for implanterbare infusjonspumper kan vise avvik fra infusjonsraten i løpet av bruken. Trygg klinisk bruk av den implanterbare pumpen sikres ved sammenligning av de faktiske strømningsratene som måles av helsepersonale som er kjent med bruken av pumpen ved hver etterfylling, i hensyntaken til gjenværende legemiddelvolum i pumpen. Bruksanvisningen fra produsenten av pumpen må følges ved hver etterfylling for å fastsette utføring av riktig handling.

Pasienten skal informeres om umiddelbart å kontakte det behandlende sykehuset i tilfelle av en lukningsalarm.

4.3 Kontraindikasjoner

- Kjent overfølsomhet overfor treprostinil eller overfor et eller flere av innholdsstoffene..
- Pulmonal hypertensjon relatert til veno-okklusiv sykdom.
- Kongestiv hjertesvikt på grunn av alvorlig venstre ventrikkeldysfunksjon.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C).
- Aktivt gastrointestinalt sår, intrakranial blødning, skade eller annen blødningslidelse.
- Kongenitale eller akkvirerte valvulære defekter med klinisk relevant hjertefunksjonslidelse som ikke er relatert til pulmonal hypertensjon.
- Alvorlig koronar hjertelidelse eller ustabil angina, hjerteinfarkt innen de siste seks månedene, dekompensert hjertesvikt hvis pasienten ikke er under nøye medisinsk tilsyn, alvorlig arytmi, cerebrovaskulære hendelser (f.eks. transitorisk iskemisk angrep, slag) innen de siste 3 månedene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Avgjørelsen om å igangsette behandling med Remodulin skal ta hensyn til den store sannsynligheten for at en kontinuerlig infusjonen må pågå i en lengre periode. Derfor må pasientens evne til å akseptere og ta ansvar for et permanent kateter og infusjonsenhet overveies nøye .

Treprostinil er en potent pulmonal og systemisk vasodilatator. Hos pasienter med lavt systemisk arterielt trykk kan behandling med treprostinil øke risikoen for systemisk hypotensjon. Behandling anbefales ikke til pasienter med systolisk arterielt trykk under 85 mmHg.

Det anbefales å overvåke det systemiske blodtrykket og hjerterefrekvensen under alle endringer av dosen, med instruksjoner om å stanse infusjonen hvis symptomer på hypotensjon utvikler seg, eller hvis det påvises et systolisk blodtrykk på 85 mmHg eller mindre.

Plutselig seponering eller plutselige markerte reduksjoner i dosen av Remodulin kan føre til tilbakefall av pulmonal arteriell hypertensjon (se pkt. 4.2).

Hvis en pasient får lungeødem mens vedkommende får Remodulin, må muligheten for en assosiert pulmonær veno-okklusiv sykdom vurderes. Behandlingen bør da seponeres.

Overvektige pasienter (BMI over 30 kg/m²) utskiller treprostinil langsommere.

Fordelen med subkutan behandling med Remodulin hos pasienter med alvorligere pulmonal arteriell hypertensjon (NYHA-funksjonsklasse IV) er ikke fastslått.

Effekt/sikkerhetsratio for Remodulin er ikke undersøkt hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon assosiert med kardial venstre-høyre-shunting, portahypertensjon eller HIV-infeksjon.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør doseres med forsiktighet (se pkt. 4.2).

En bør utvise forsiktighet i situasjoner der treprostinil kan øke risikoen for blødninger ved å hemme aggregasjon av blodplater.

Dette legemiddelproduktet inneholder 78,85 mg natrium per 20 ml, som tilsvarer 3,8 % av Verdens helseorganisasjons (WHO) anbefalte maksimale daglig inntak på 2 g natrium for en voksen.

Ko-administrasjon av en cytokrom P450 (CYP) 2C8-enzym-inhibitor (f.eks. gemfibrozil) kan øke eksponering (både C_{maks} og AUC) til treprostinil. Økt eksponering vil sannsynligvis øke bivirkningshendelser forbundet med treprostiniladministrasjon. Reduksjon av treprostinildose bør overveies. (se avsnitt 4.5).

Ko-administrasjon av en CYP2C8-enzym-induser (f.eks. rifampicin) kan øke eksponering til treprostinil. Økt eksponering vil sannsynligvis redusere klinisk effektivitet. Økning av treprostinildose bør overveies (se avsnitt 4.5).

Bivirkninger som kan tilskrives det intravenøse legemiddelleveringssystemet:

Blodbaneinfeksjoner og sepsis som er assosiert med det sentralvenøse kateteret er rapportert i pasienter som får Remodulin via intravenøs infusjon. Disse risikoene skyldes legemiddelleveringssystemet. En retrospektiv undersøkelse foretatt av Centers for Disease Control, av syv sentra i USA som brukte intravenøs Remodulin med en ekstern, bærbar pumpe i behandlingen av PAH fant en forekomst for kateterrelaterte blodbaneinfeksjoner på 1,10 hendelser per 1000 kateterdager. Leger bør være oppmerksom på en rekke mulige Gram-negative og Gram-positive organismer som kan infisere pasienter med langsiktige sentralvenøse katetre. Derfor er kontinuerlig subkutan infusjon av ufortynnet Remodulin den foretrukne administrasjonsmåten.

Risikoen for infeksjoner, inkludert infeksjoner i blodbanen, er signifikant lavere med den helt innvendige implanterbare pumpen, enn med den eksterne, bærbare pumpen.

Det kliniske teamet ansvarlig for terapien må forsikre seg om at pasienten er fullt opplært og i stand til å bruke den valgte infusjonsinnretningen (se pkt. 4.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Forhold som bør vurderes

+ Diuretika, antihypertensiva eller andre vasodilatorer

Samtidig administrering av Remodulin og diuretika, antihypertensiva eller andre vasodilatorer øker risikoen for systemisk hypotensjon.

+ Blodplateaggregasjonshemmere, inkludert NSAIDs og antikoagulantia

Treprostinil kan hemme blodplatefunksjonen. Samtidig administrering av Remodulin og blodplateaggregasjonshemmere, inkludert NSAIDs, nitrogenoksid-donorer eller antikoagulantia kan øke blødningsrisikoen. Pasienter som tar antikoagulantia, må overvåkes nøye i henhold til vanlig medisinsk praksis. Samtidig bruk av andre blodplatehemmere bør unngås hos pasienter som bruker antikoagulantia. Kontinuerlig subkutan infusjon med treprostinil hadde ingen effekt på farmakodynamikken og farmakokinetikken til en enkelt dose (25 mg) med warfarin. Det finnes ingen tilgjengelige data om de potensielle interaksjonene som fører til økt blødningsrisiko hvis treprostinil forskrives samtidig med nitrogenoksid-donorer.

+ Furosemid

Treprostinils plasmaclearance kan være noe redusert hos pasienter som behandles med furosemid. Denne interaksjonen skyldes sannsynligvis noen vanlige metabolismeegenskaper som er felles for begge substanser (karboksylatgruppe-glukurokonjugering).

+ Cytokrom P450 (CYP) 2C8-enzymindusere/-inhibitorer

Gemfibrozil – Farmakokinetiske studier i mennesker med oral treprostinil diolamin indikerte at ko-administrasjon av cytokrom P450 (CYP) 2C8-enzyminhibitoren gemfibrozil fordobler eksponeringen (både C_{maks} og AUC) til treprostinil. Det er ikke blitt fastslått om sikkerheten og effektiviteten av Remodulin ved den paternale (subkutane eller intravenøse) ruten blir endret av inhibitorer av CYP2C8. Hvis en CYP2C8-inhibitor (f.eks. gemfibrozil, trimetoprim og deferasiroks) blir tilføyd eller trukket fra pasientens legemidler etter titreringsperioden, bør justering av treprostinildosen overveies.

Rifampicin – Farmakokinetiske studier i mennesker med oral treprostinil diolamin indikerte at ko-administrasjon av CYP2C8-enzyminduseren rifampicin minsket eksponering til treprostinil (med ca. 20 %). Det er ikke blitt fastslått om sikkerheten og effektiviteten av Remodulin ved paternal (subkutan eller intravenøs) rute blir endret av rifampicin. Hvis rifampicin blir tilføyd til eller trukket fra pasientens legemidler etter titreringsperioden, bør justering av treprostinildosen overveies.

CYP2C8-indusere (f.eks. fenyltoin, karbamazepin, fenobarbital og Johannesurt) kan redusere eksponeringen til treprostinil. Hvis en CYP2C8-induser blir tilføyd eller trukket fra pasientens legemidler etter titreringsperioden, bør justering av treprostinildosen overveies.

+ Bosentan

I en farmakokinetisk undersøkelse i mennesker med bosentan (250 mg/dag) og treprostinil diolamin (oral dose 2 mg/dag) ble ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom treprostinil og bosentan observert.

+ Sildenafil

I en farmakokinetisk undersøkelse i mennesker utført med sildenafil (60 mg/dag) og treprostinil diolamin (oral dose 2 mg/dag) ble ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom treprostinil og sildenafil observert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data om bruk av treprostinil på gravide kvinner. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige til å vurdere eventuelle toksiske effekter på svangerskapsforløpet (se pkt. 5.3). Den

potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Remodulin bør kun brukes under graviditet hvis de potensielle fordelene for moren oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Kvinner i fertil alder

Det anbefales å bruke prevensjon under behandling med Remodulin.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt treprostinil utskilles i morsmelken. Kvinner som tar Remodulin, bør ikke amme.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Initiering av behandling eller dosejusteringer kan være ledsaget av uønskede virkninger som symptomatisk systemisk hypotensjon eller svimmelhet, som kan svekke evnene til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger observert i placebokontrollerte studier og etter markedsføring med treprostinil er rangert etter frekvens ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Tabell over bivirkninger

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige
	Svimmelhet	Vanlige
Hjertesykdommer	Hjertesvikt med høyt minuttvolum	Ikke kjent
Karsykdommer	Vasodilatasjon, flushing	Svært vanlige
	Hypotensjon	Vanlige
	Blødning ^s	Vanlige
	Tromboflebitt*	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, kvalme	Svært vanlige
	Oppkast	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Svært vanlige
	Pruritus	Vanlige
	Generalisert utslett (makulært eller papulært av natur)	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Kjevesmerter	Svært vanlige
	Myalgi, artralgi	Vanlige
	Smerte i ekstremitet	Vanlige
	Bensmerter	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter på infusjonsstedet, reaksjoner på infusjonsstedet, blødninger eller hematom.	Svært vanlige
	Ødem	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Sentralt venekateterassosiert blodbaneinfeksjon, sepsis, bakteriemi**	Ikke kjent
	Infeksjon på infusjonsstedet, subkutan abscessdannelse på infusjonsstedet	Ikke kjent

	Cellulitis	Ikke kjent
--	------------	------------

* Det er rapportert tilfeller av tromboflebitt forbundet med perifer intravenøs infusjon

**** Livstruende og fatale tilfeller er rapportert**

§ Se avsnittet «Beskrivelse av enkelte bivirkninger»

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

Blødninger

Blødninger var vanlig som forventet i denne pasientpopulasjonen, der en høy andel av pasientene blir behandlet med antikoagulantia. På grunn av effektene på blodplateaggregasjonen kan Remodulin øke blødningsrisikoen, som observert ved en økt forekomst av epistaksis og gastrointestinale (GI) blødninger (inkludert gastrointestinal blødning, rektal blødning, blødning i tannkjøttet og melena) i kontrollerte kliniske utprøvnings. Det ble også rapportert om hemoptyse, hematemese og hematuri, men disse forekom med samme eller lavere frekvens enn i placebogruppen.

Melding av mistenkte bivirkninger.

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering med Remodulin er tilsvarende symptomene som kan begrense doseøkning, inkludert rødming, hodepine, hypotensjon, kvalme, oppkast og diaré. Pasienter som opplever symptomer på overdose, bør umiddelbart redusere dosen med treprostinil eller slutte med preparatet, avhengig av alvorlighetsgraden på symptomene, til symptomene på overdose er forsvunnet. Ny dosering må gis med forsiktighet under medisinsk tilsyn, og pasienten må overvåkes nøye for ny forekomst av uønskede symptomer.

Intet antidot er kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hemmere av blodplateaggregasjon, ekskl. heparin
ATC-kode: B01A C21

Virkningsmekanisme:

Treprostinil er en prostasyklinanalog.

Preparatet utøver en direkte vasodilaterende effekt på den pulmonale og systemiske arterielle sirkulasjonen og hemmer blodplateaggregasjonen.

Hos dyr reduserer de vasodilaterende effektene høyre og venstre ventrikkel-afterload og øker hjertets minuttvolum og slagvolum. Effekten av treprostinil på hjertefrekvensen hos dyr er doseavhengig. Ingen større effekter på hjertets ledningsevne er observert.

Data om effekt hos voksne med pulmonal arteriell hypertensjon:

Studier med subkutan administrasjon av Remodulin

To randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, kliniske fase - III-studier ble utført med Remodulin (treprostinil) gitt som kontinuerlig subkutan infusjon hos pasienter med stabil pulmonal

arteriell hypertensjon. Totalt 469 voksne deltok i de to studiene: 270 hadde idiopatisk eller arvelig pulmonal arteriell hypertensjon (treprostiniigruppe = 134 pasienter, placebogruppe = 136 pasienter), 90 pasienter hadde pulmonal arteriell hypertensjon assosiert med bindevevssykdom (hovedsakelig sklerodermi) (treprostiniigruppe = 41 pasienter, placebogruppe = 49 pasienter) og 109 pasienter hadde pulmonal arteriell hypertensjon assosiert med kongenital hjertesykdom med venstre-høyre-shunting (treprostiniil = 58 pasienter, placebo = 51 pasienter). Ved baseline var gjennomsnittslengden på en 6-minutters-gåtest 326 meter $\pm$ 5 i gruppen som fikk treprostiniil via subkutan infusjon, og 327 meter $\pm$ 6 i gruppen som fikk placebo. Dosen i begge behandlingene som ble sammenlignet ble økt progressivt i løpet av studien i henhold til symptomene på pulmonal arteriell hypertensjon og klinisk toleranse. Gjennomsnittsdosen som ble nådd etter 12 uker, var 9,3 ng/kg/min i treprostiniilgruppen og 19,1 ng/kg/min i placebogruppen. Etter 12 ukers behandling var gjennomsnittsvariasjonen i 6-minutters-gåtesten sammenlignet med utgangspunktet, beregnet ut fra hele populasjonen i begge studier, -2 meter $\pm$ 6,61 meter hos pasientene som fikk treprostiniil, og -21,8 meter $\pm$ 6,18 meter i placebogruppen. Disse resultatene gjenspeilet en gjennomsnittlig behandlingseffekt, vurdert ut fra 6-minutters-gåtesten, på 19,7 meter ($p = 0,0064$) sammenlignet med placebo for hele populasjonen fra begge studier. Gjennomsnittlige endringer sammenlignet med baseline-verdier i hemodynamiske parametere (gjennomsnittlig pulmonalt arterielt trykk (PAPm)), høyre atrietrykk (RAP), vaskulær pulmonal motstand (PVR), kardial indeks (CI) og venøs oksygenmetning (SvO₂) viste at Remodulin var bedre enn placebo. Forbedringen i tegn og symptomer på pulmonal hypertensjon (synkope, svimmelhet, brystmerter, tretthet og dyspné) var statistisk signifikant ($p < 0,0001$). I tillegg ble Dyspnea-Fatigue Rating og Borg Dyspnea Score forbedret etter 12 uker hos pasientene som ble behandlet med Remodulin ($p < 0,0001$). Analyser av et kombinert kriterium som omfattet bedringen i treningskapasitet (6-minutters-gåtest) på minst 10 % sammenlignet med utgangspunktet etter 12 uker, en bedring med minst én NYHA-klasse sammenlignet med utgangspunktet etter 12 uker og ingen forverring av pulmonal hypertensjon sammen med ingen rapporterte dødsfall før uke 12 for hele populasjonen i begge studier, viste at antall pasienter som responderte på treprostiniil var 15,9 % (37/233) mens 3,4 % (8/236) av pasientene i placebogruppen responderte. Analyser av subgrupper av hele populasjonen viste en statistisk signifikant behandlingseffekt av Remodulin sammenlignet med placebo på 6-minutters-gåtesten i subpopulasjonen av pasienter med idiopatisk eller arvelig pulmonal arteriell hypertensjon ($p = 0,043$), men ikke i subpopulasjonen av pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon assosiert med sklerodermi eller kongenital hjertesykdom.

Effekten som ble sett på det primære endepunktet (dvs. endringer i 6 minutters gangdistanse etter 12 ukers behandling) var mindre enn det som er sett i historiske kontroller med bosentan, iloprost og epoprostenol.

Det er ikke utført studier som direkte sammenligner intravenøs infusjon av Remodulin og epoprostenol.

Det er ikke utført spesifikke studier av barn med PAH.

Det foreligger ingen data fra kliniske studier utført med aktiv komparator hos pasienter med PAH.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hos mennesker oppnås steady-state plasmakonsentrasjoner vanligvis innen 15–18 timer etter initiering av enten subkutan eller intravenøs infusjon av treprostiniil. Steady-state plasmakonsentrasjoner av treprostiniil er doseproporsjonale ved infusjonshastigheter på 2,5 opptil 125 ng/kg/min.

Subkutan og intravenøs administrasjon av Remodulin viste bioekvivalens ved steady-state ved en dose på 10 ng/kg/min.

Den gjennomsnittlige tilsynelatende eliminasjonshalveringstiden etter subkutan administrasjon var på mellom 1,32 og 1,42 timer etter infusjon over 6 timer, 4,61 timer etter infusjon over 72 timer og 2,93 timer etter infusjoner som varte minst tre uker. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum for treprostiniil var i området fra 1,11 til 1,22 l/kg, og plasmaclearance var i området 586,2 til 646,9 ml/kg/t. Clearance er lavere hos overvektige personer ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$).

I en studie av friske frivillige som fikk [^{14}C] radioaktivt treprostnil, ble 78,6 % og 13,4 % av den subkutane radioaktive dosen gjenfunnet i henholdsvis urin og feces over en periode på 224 timer. Ingen enkelt hovedmetabolitt ble observert. Fem metabolitter ble oppdaget i urinen, i området 10,2 % til 15,5 % av dosen som ble gitt. Disse fem utgjorde totalt 64,4 % av metabolittene. Tre er produkter av oksidering av 3-hydroksyloktyl-sidekjeden, en er et glukurokonjugert derivat (treprostniglukuronid) og en er uidentifisert. Kun 3,7 % av dosen ble gjenfunnet i urinen som uforandret modersubstans..

I en 7-dagers kontinuerlig farmakokinetisk studie av 14 friske frivillige med Remodulin-doser fra 2,5 til 15 ng/kg/min gitt som subkutan infusjon, nådde steady-state plasmakonsentrasjoner av treprostnil toppnivåer to ganger (henholdsvis kl. 01.00 og 10.00) og laveste nivå to ganger (henholdsvis kl. 07.00 og 16.00). Maksimale konsentrasjoner var cirka 20 % til 30 % høyere enn minimumskonsentrasjonene.

En *in vitro*-studie viste at treprostnil ikke hemmer humane hepatiske mikrosomale cytokrom P450-isoenzymer (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A).

Administrasjon av treprostnil hadde ingen induserende effekt på hepatisk mikrosomalt protein, total cytokrom (CYP) P450-innhold eller på aktivitetene til isoenzymene CYP1A, CYP2B og CYP3A. Studier av legemiddelinteraksjoner er utført med paracetamol (4 g/dag) og warfarin (25 mg/dag) hos friske frivillige. Disse studiene viste ingen klinisk signifikante effekter på farmakokinetikken av treprostnil. En studie som ble utført med warfarin, fant ingen åpenbar farmakodynamisk eller farmakokinetisk interaksjon mellom treprostnil og warfarin.

Metabolismen til treprostnil involverer stort sett CYP2C8.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med portopulmonal hypertensjon og mild (n=4) eller moderat (n=5) leverinsuffisiens, hadde Remodulin ved en subkutan dose på 10 ng/kg/min i 150 minutter en $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ som ble økt henholdsvis 260 % og 510 % sammenlignet med for friske forsøkspersoner. Clearance hos pasienter med leverinsuffisiens ble redusert med opptil 80 % sammenlignet med friske voksne (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon:

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som krever dialyse (n=8), administrasjon av en enkeltdose treprostnil på 1 mg administrert oralt før og etter dialyse ga et resultat med $\text{AUC}_0\text{-inf}$ som ikke ble signifikant påvirket sammenlignet med friske personer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I 13- og 26-ukers studier forårsaket kontinuerlige subkutane infusjoner med treprostnilynatrium reaksjoner på infusjonsstedet hos rotter og hunder (ødem/erytem, klumper /hovenhet, smerter/berøringsfølsomhet). Hos hunder ble det observert alvorlige kliniske effekter (hypoaktivitet, emesis, løs avføring og ødem på infusjonsstedet) samt dødsfall (assosiert med intestinal intussuscepsjon og rektal prolaps) hos dyr som fikk $\geq 300 \text{ ng/kg/min}$. Gjennomsnittlige steady state plasma treprostnil-nivåer på 7,85 ng/ml ble målt hos disse dyrene. Plasmanivåer i denne størrelsesordenen kan oppnås hos mennesker som behandles med Remodulin-infusjoner ved $> 50 \text{ ng/kg/min}$.

Fordi en kontinuerlig tilstrekkelig eksponering for treprostnil ikke er påvist for noen dosering testet i reproduksjonsstudier hos rotter, kan disse studiene være utilstrekkelige når det gjelder mulige virkninger på fertilitet, prenatal og postnatal utvikling.

Ingen langtidsstudier hos dyr er utført for å evaluere treprostini's karsinogene potensial. Studier in vitro og in vivo viste at treprostini' verken har mutagen eller klastogen effekt.

Konklusjonen er at prekliniske data ikke indikerer noen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumsitrat
Saltsyre
Metakresol
Natriumhydroksid
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter bør, dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler, bortsett fra sterilt vann for injeksjon eller 9 mg/ml (0,9 % w/v) natriumkloridinjeksjon (se pkt. 6.6).

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for produktet som emballert for salg: 3 år

Holdbarhet på hetteglasset etter åpning: 30 dager

Holdbarhetstid under bruk med kontinuerlig subkutan administrasjon

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk av én enkeltbeholder (sprøyte) med ufortynnet Remodulin administrert subkutan har vært demonstrert i opptil 72 timer ved 37 °C. Andre oppbevaringstider og betingelser under bruk er brukerens ansvar.

Holdbarhetstid under bruk, med kontinuerlig intravenøs tilføring med ekstern, bærbar pumpe

Kjemisk, fysisk og mikrobiologisk stabilitet under bruk av én enkeltbeholder (sprøyte) med fortynnet Remodulin-løsning tilført intravenøs infusjon har vært demonstrert i opptil 48 timer ved 37 °C ved konsentrasjoner så lave som 0,004 mg/ml i polyvinylklorid (PVC), polypropylen og glass. Men for å minimere risikoen for blodbainfeksjoner, skal den fortynnete Remodulin brukes i maks. 24 timer. Andre oppbevaringstider og betingelser under bruk er brukerens ansvar.

Holdbarhetstid under bruk med intravenøs administrasjon med implanterbar pumpe med tiltenkt bruk for intravenøs administrasjon av Remodulin.

Kjemisk, fysisk og mikrobiologisk stabilitet for fortynnet Remodulin-løsning administrert ved intravenøs infusjon har vært demonstrert i opptil 35 dager ved 37 °C og 40 °C ved konsentrasjoner så lave som 0,5 mg/ml i en implanterbar pumpe. Andre oppbevaringstider og betingelser under bruk er brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For lagringsbetingelser etter første åpning av legemidlet se punkt 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml i gjennomsiktig hetteglass i glass av type I forseglet med gummipropp og med rød (fargekodet) hette, eske med ett.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Remodulin skal brukes ufortynnet hvis det administreres ved kontinuerlig subkutan infusjon (se pkt. 4.2).

Remodulin-løsning skal fortynnes med sterilt vann for injeksjon eller 9 mg/ml (0,9 % w/v) natriumkloridinjeksjon, hvis det administreres via kontinuerlig intravenøs infusjon (se pkt. 4.2).

Remodulin-løsning **skal fortynnes** med 0,9 % (vekt/volum) natriumkloridinjeksjon, hvis administrert ved kontinuerlig intravenøs infusjon via en kirurgisk plassert implanterbar pumpe (se punkt 4.2).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028 – Barcelona
Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

05-3458

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

12.03.2007/28.02.2010

10. OPPDATERINGSDATO

30.10.2024